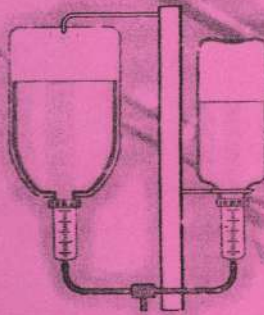
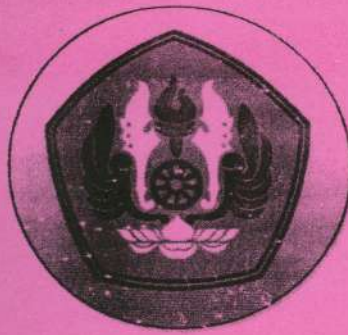


ISBN

978-602-0877-25-9



# **PROSIDING BOOK**

## **CHEMOTHERAPY WORKSHOP**

**Fakultas Kedokteran  
Universitas Padjadjaran  
2017**

## PROSIDING

### **Chemotherapy Workshop, Oncology Head and Neck Surgery**

The 2nd ORL-HNS Oncology Training (The 5th Group)

Meet the Expert: Larynx and Neck Workshop Kemoterapi

Bandung, 22 November 2017

- Penasehat : 1. Ketua PP Perhati-KL Indonesia  
Soekirman Soekin, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)., M.Kes  
2. Ketua Kolegium T.H.T.K.L Indonesia  
Prof. Dr. Bambang Hermani, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)  
3. Ketua KODi Onkologi Bedah Kepala Leher PERHATI-KL  
Mariinda Adhain, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)., PhD  
4. Ketua Departemen T.H.T.K.L FKUI Jakarta  
Tri Juda Airlangga Hardjoprawito, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)  
5. Ketua Departemen T.H.T.K.L FK Unpad Bandung  
Dr. Ratna Anggraeni Agustian, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)., M.Kes  
6. Ketua Divisi Onkologi Bedah Kepala Leher T.H.T.K.L FK Unpad  
Nur Akbar Aroeman, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)., FICS
- Ketua : Marlinda Adham, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)., PhD  
Reviewer : Nur Akbar Aroeman, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)., FICS  
Dr. Yussy Afriani Dewi, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)., M.Kes., FICS  
Dr. Fauziah Fardizza, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)., FICS
- Editor : Agung Dinasti Permana, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)., M.Kes., FICS

Diterbitkan oleh :

Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran

Jl. Eijkman No. 38 Bandung 40161

Telp. 022 – 2037823

<http://www.fk.unpad.ac.id>

e-mail :

Copyright © 2017

ISBN : 978-602-0877-25-9

Hak cipta dilindungi oleh undang – undang.

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh

isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunianya sehingga buku **Chemotherapy Workshop, Oncology Head and Neck Surgery** ini dapat diselesaikan. Buku panduan ini merupakan kumpulan materi-materi panduan kemoterapi dalam bidang Bedah Kepala Leher yang telah ditampilkan dalam acara Chemotherapy Workshop, Oncology Head and Neck Surgery Study Group yang dilaksanakan pada bulan November 2017 lalu. Sehingga dapat menjadi pedoman bagi dokter spesialis THT-KL dalam mendiagnosis serta menangani pasien dengan penyakit kanker di daerah kepala dan leher.

Terimakasih juga disampaikan kepada SMF THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung, Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung dan PERHATI-KL Cabang Jawa Barat atas kontribusi dalam penyempurnaan buku ini. Terimakasih kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam editing dan telah ikut membantu dalam penyelesaian buku ini.

Kami menyadari masih terdapat kekurangan dalam buku ini sehingga untuk itu kritik dan saran terhadap penyempurnaan buku ini sangat diharapkan. Semoga buku ini dapat memberi manfaat bagi seluruh dokter umum dan Spesialis THT-KL khususnya dan bagi semua pihak yang membutuhkan.

Bandung, Novemembr 2017

Dr. Yussy Afriani Dewi, dr., M.Kes., Sp.THT-KL (K), FICS

## DAFTAR ISI

DR. Dr. Yussy Afriani Dewi, M.Kes., Sp. THT-KL., M.Kes., FICS	
Targetted Therapy Regimen for Head and Neck Cancer.....	1
Dr. Agung Dinasti Permana, Sp. THT-KL., M.Kes	
Basic Principle for Targetted Therapy.....	6
DR. Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, Sp. THT-KL., FICS	
Basic Principles Chemotherapy in Head and Neck Cancer.....	23
DR. Dr. Muntarum Yusuf, Sp. THT-KL., FICS	
Regiment for Chemotherapy in Head and Neck Cancer.....	54
Dr. I Gde Ardika Nuaba, Sp. THT-KL., FICS	
Pre and Post Preparation for Chemotherapy Patient.....	73
DR. Dr. Susi, Sp.A(K), M.Kes	
Chemotherapy for Head and Neck Cancer in Paediatric Patients.....	86
Pratiwi, SST, RD	
Penanganan Obat Sitostatika.....	96
Nurhayati, SST, RD	
Preparation for Chemotherapy Drugs Nutrient intake in Patient with Chemotherapy.....	105



## **REGIMEN KEMOTERAPI PADA KANKER KEPALA DAN LEHER**

**Dr. Muhtarum Yusuf, dr. Sp. THT-KL (K), FICS**

**Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL FK UNAIR Surabaya**

### **PENDAHULUAN**

Kanker kepala dan leher (KL) merujuk istilah yang menggambarkan berbagai keganasan yang timbul mulai bibir sampai esofagus. Mayoritas tipe histopatologi adalah karsinoma sel skumosa (*squamous cell carcinoma of the head and neck/SCCHN*), dengan insidens kira-kira 90-95%. Insidens di dunia terus meningkat sampai mendekati setengah juta kasus pertahun. Di Amerika Serikat kira-kira 55.070 kasus baru pertahun dan perkiraan terdapat 12.000 kematian karena kanker kepala dan leher. Insidens metastasis jauh pada pasien baru SCCHN diperkirakan sebesar 10% dan lebih dari 50% akan mengalami rekurensi lokal atau metastasis. Pada keadaan ini prognosisnya buruk dengan survival kurang dari satu tahun.<sup>1,2</sup>

Kanker kepala dan leher terdiri dari berbagai keganasan yang memiliki prognosis kurang memuaskan meskipun dengan terapi lokal yang intensif. Penyebab utama kegagalan terapi adalah munculnya rekurensi tumor baik lokal, regional, atau metastasis jauh. Melihat fakta di atas maka terapi standart bedah dan radiasi perlu ditambahkan terapi sistemik yang efektif. Kemoterapi antikanker digunakan untuk pasien yang punya potensi sembuh, stadium lanjut, dan kontrol lokoregional. Pendekatan multidisiplin harus digunakan pada semua kasus kanker KL. Pilihan terapi tergantung pada lokasi tumor primer, perluasan tumor atau tujuan preservasi organ<sup>1</sup>.

Berdasarkan American Joint Committee on Cancer (AJCC) insidens stadium dini (stadium I/II) kira-kira 30-40%, sedangkan stadium lanjut stadium III/IV) kira-kira 60%. Terapi pada stadium dini (*locoregional*) adalah dengan modalitas tunggal radiasi atau surgical dengan hasil yang sepadan. Terapi stadium lanjut III/IV (*advanced loco regional non*

*metastatic*) dengan multi modalitas yaitu surgikal atau radiasi ditambah kemoterapi. Tujuan terapi multimodalitas adalah untuk meningkatkan angka kesembuhan, kontrol locoregional, maupun memperoleh preservasi organ. Prognosis pasien SCCHN stadium lanjut buruk, diperkirakan dalam waktu 2 tahun 50%-60% mengalami rekurensi lokal dan 20-30% mengalami metastasis.<sup>1,2</sup>

Terdapat berbagai cara pemberian dan jenis obat kemoterapi yang digunakan pada kanker KL agar hasil terapi dapat optimal. Kemoterapi neoadjuvan adalah pemberian kemoterapi sebelum, konkuren diberikan bersamaan, sedangkan adjuvan diberikan setelah terapi standart bedah atau radiasi. Kemoterapi lini pertama untuk SCCHN adalah *platinum-base* yang terdiri dari cisplatin atau karboplatin, meskipun banyak jenis obat kemoterapi yang secara tunggal mempunyai aktifitas yang baik pada SCCHN. Jenis terapi baru yang sedang berkembang adalah terapi target (*targeted therapy*). Salah satu yang sudah mulai digunakan adalah *targeting epidermal growth factor receptor (EGFR)*, terutama untuk tumor persisten atau rekuren. Berbagai penelitian membuktikan mempunyai aktifitas klinis pada SCCHN stadium lanjut atau metastasis, meskipun manfaatnya masih sedikit. Terapi target terus dievaluasi baik sebagai obat tunggal atau kombinasi dengan terapi lain.<sup>1,2</sup>

Dalam uraian makalah ini akan dibahas topik regimen kemoterapi pada kanker kepala dan leher meliputi aspek indikasi pemilihan cara pemberian, jenis obat dan penilaian dan monitoring efek samping kemoterapi.

## 1. Cara Pemberian dan Regimen

Secara garis besar berdasarkan prioritasnya terdapat dua macam cara yaitu, sebagai terapi utama atau mandiri dan adjuvan. Sebagai terapi utama artinya tidak ada terapi lain yang ditambahkan, sedangkan sebagai adjuvan berarti menyertai terapi utamanya yaitu terapi bedah atau radiasi. Menurut cara pemberian bisa dengan cara neoadjuvan (induksi), konkuren (konkomitan) dan adjuvan. Dasar pemilihan cara pemberian kemoterapi ini tergantung tujuannya dengan mempertimbangkan untung ruginya.

### 1.1 Neoadjuvan (Induksi)

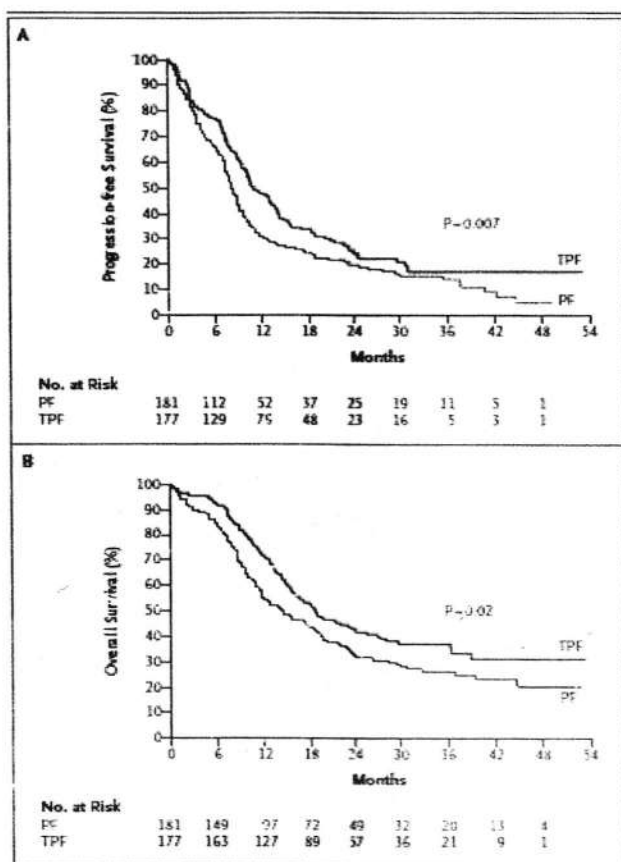
Kemoterapi neoadjuvan adalah pemberian kemoterapi dilakukan sebelum terapi definitif baik pembedahan atau radiasi. Modalitas kemoterapi cara ini tujuan utamanya adalah preservasi organ pada *inoperable SCCHN (unresectable)*. Tiga hal penting yang harus dipertimbangkan dalam memilih cara pemberian kemoterapi adalah manfaat untuk pasien, durasi terapi dan survival. Survival tergantung stadium, ukuran tumor, status penampilan fisik

dan hal lain yang terkait penyakitnya. Beberapa trial klinik merekomendasi bahwa hanya pasien yang memperoleh respons komplet yang bermnafaat secara klinis.<sup>3</sup>

Kemoterapi cara ini mempunyai beberapa keuntungan antara lain, menurunkan risiko metastasis dengan cara eradikasi mikrometastasis dan mikroskopik lokoregional. Preservasi organ lebih baik, pembedahan lebih mudah, tidak radikal, mengurangi masa tumor, memperkuat efek radiasi, vaskularisasi masih baik dan menjadi indikator keberhasilan terapi yang lain. Terdapat beberapa kerugian cara yaitu meliputi menurunkan kondisi pasien, ukuran tumor membesar. Waktu, toksisitas dan biaya meningkat dan menunda jawa! terapi definitif.<sup>2,3</sup>

Sebuah penelitian membuktikan manfaat kemoterapi neoadjuvan pada *unresectable* SCCHN. Paccagnella *et al*, melaporkan perbandingan antara terapi definitif (radiasi atau pembedahan) saja dan terapi definitif plus kemoterapi neoadjuvan. Berdasarkan *disease-free survival* dan *overall survival*, pasien yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan secara statistik lebih baik dibanding yang tidak mendapatkan, dengan *5-year survival rate* 21% : 8% dan *10- year survival rate* 16% : 6%. Pasien yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan terjadi penurunan metastasis secara bermakna secara statistik dibanding yang tidak menerima.<sup>3,4</sup>

Regimen standart untuk kemoterapi neoadjuvan adalah cisplatin plus 5FU (fluorouracil). Suatu penelitian membandingkan pemberian regimen kemoterapi neoadjuvan docetaxel + cisplatin + 5FU (TPF) dan cisplatin + 5FU (PF) pada *locoregional advanced SCCHN*. Kesimpulannya adalah kemoterapi neoadjuvan dengan regimen TPF meningkatkan *progression free survival* dan *overall survival* dibanding dengan PF (gambar 1).<sup>5</sup>



Gambar 1. Efek terapi TPF dan PF pada *progression free survival* (A) dan *overall survival* (B).<sup>5</sup>

Tabel 1. Regimen, dosis, cara pemberian kemoterapi neoadjuvan

#### Induction Chemotherapy

Docetaxel (Taxotere) + cisplatin  
+ 5-FU<sup>1,8,9</sup>

Day 1: Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> IV + cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> IV, plus  
Days 1-5: 5-FU 750mg/m<sup>2</sup> continuous IV infusion.  
Repeat cycle every 3 weeks for 4 cycles.

*General treatment notes: Squamous Cell Cancers of the head and neck include lip, oral cavity, hypopharynx, glottis larynx, supraglottic larynx, ethmoid sinus, maxillary sinus, occult primary.*<sup>6</sup>



## 1.2 Konkuren (Konkomitan)

Kemoterapi konkuren adalah kemoterapi yang diberikan bersamaan dengan radiasi (kemoradiasi). Secara teori cara ini mempunyai manfaat antara lain, aktifitas anti tumor lokal radioterapi diperkuat secara simultan oleh efek radiosensitizer kemoterapi. Aktifitas sistemik kemoterapi dapat mengeradikasi kemungkinan mikrometastasis di luar area yang terpapar radiasi. Memperkuat redistribusi sel yang sensitif terhadap kemoradiasi. Mengecilkan massa tumor dan meingkatkan hantaran obat. Sel yang resisten terhadap satu modalitas dapat dieradikasi dengan modalitas yang lain. Keuntungan cara ini adalah meningkatkan survival, kontrol lokal meningkat, preservasi organ meningkat dan waktu terapi menjadi lebih pendek. Kerugiannya adalah toksisitas meningkat dan efek samping meningkat.<sup>2</sup>

Konkuren kemoradiasi pertama kali diteliti pada tahun 1992, pada kasus *unresectable locally advanced SCCHN*. Penelitian ini membandingkan antara terapi radiasi plus kemoterapi cisplatin + 5FU dan radiasi saja pada 157 pasien. Pada kelompok pasien yang mendapat konkuren kemoradiasi secara signifikan angka respons komplet dan survival lebih baik dibanding radiasi saja, yaitu 43% : 22% dan 41% : 23%. Trial klinik random terhadap 295 pasien *unresectable locally advanced SCCHN* dibagi menjadi 3 group, yaitu radiasi saja, radiasi plus konkuren cisplatin pada hari 1, 22 dan 43 dan surgikal setelah 3 siklus kemoterapi bila layak dikerjakan. Penelitian ini membuktikan bahwa terdapat peningkatan survival yang signifikan pada group konkuren cisplatin plus radiasi dibanding radiasi saja yaitu 37% : 23%.<sup>7</sup>

Meta-analisis random konkuren kemoradiasi pada *unresectable locally advanced SCCHN* terhadap 1.514 pasien menunjukkan bahwa *platinum-base* konkuren kemoradiasi memperoleh keuntungan survival paling besar dibandingkan dengan radiasi saja. Efek samping yang dapat ditoleransi. Secara keseluruhan *cisplatin-base* kemoradiasi manfaatnya paling signifikan dalam hal survival dan kontrol lokoregional.<sup>7,8</sup>

Regimen, dosis dan jadwal pemberian kemoterapi konkuren dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Regimen, dosis, cara pemberian kemoterapi konkuren

REGIMEN	DOSING
<b>Squamous Cell Cancers</b>	
<b>Primary Systemic Therapy + Concurrent Radiotherapy</b>	
Cisplatin (CDDP; Platinol) + radiotherapy <sup>1,3</sup>	Days 1, 22 and 43: Cisplatin 100mg/m <sup>2</sup> IV + concurrent radiotherapy 2Gy/day to a total of 70Gy.
5-fluorouracil (5-FU) + hydroxyurea <sup>1,5</sup>	Day 1: Hydroxyurea 1,000mg every 12 hrs orally (11 doses/cycle) and 5-FU 400mg/m <sup>2</sup> /day continuous IV infusion, plus Radiotherapy: 70Gy, delivered in 35 fractions; 1 fraction delivered daily Monday-Friday. Concurrent radiotherapy and chemotherapy every other week for total treatment duration of 13 weeks.
Cisplatin + paclitaxel (Taxol) <sup>1,5</sup>	Day 1: Paclitaxel 30mg/m <sup>2</sup> IV (begin on Monday), plus Day 2: Cisplatin 20mg/m <sup>2</sup> IV (every Tuesday). Repeat cycle every week for 7 cycles, plus Radiotherapy: 70Gy, delivered in 35 fractions; 1 fraction delivered daily Monday-Friday.
Carboplatin (Paraplatin) + infusional 5-FU <sup>1,6</sup>	Days 1-4: 5-FU 600mg/m <sup>2</sup> /day as continuous IV infusion + carboplatin 70mg/m <sup>2</sup> /day IV bolus. Repeat cycle every 3 weeks for 3 cycles given concurrently with radiotherapy.

*General treatment notes: Squamous Cell Cancers of the head and neck include lip, oral cavity, hypopharynx, glottis larynx, supraglottic larynx, ethmoid sinus, maxillary sinus, occiput primary.*<sup>6</sup>

### 1.3 Adjuvan (Post Operatif)

Kemoterapi adjuvan adalah pemberian kemoterapi setelah terapi definitif pembedahan atau radiasi. Pembedahan saja sebenarnya sudah adekuat untuk stadium dini SCCHN. Terapi tambahan diperlukan untuk mencegah munculnya rekurensi, bahkan pada kasus *Locally advanced SCCHN* yang sudah dilakukan reseksi komplet. Adjuvan kemoterapi memiliki beberapa keuntungan antara lain, meningkatkan kontrol lokoregional, memberastas residu tumor, eradikasi metastasis jauh. Di lain pihak terdapat kerugian berupa vascular bed yang buruk, toksisitas meningkat dan waktu terapi lebih lama.<sup>2</sup>

Terdapat sejumlah faktor risiko patologi buruk yang dikaitkan dengan angka rekurensi tinggi pasca pembedahan. Beberapa faktor tersebut meliputi : mikroskopik tepi operasi sel kanker masih positif, penyebaran ekstrasapsuler atau perineural, kanker primer rongga mulut, nodul positif multipel, nodul positif pada level 4 dan 5 dari kanker yang berasal dari rongga mulut dan orofaring. Data dari trial klinik menunjukkan bahwa faktor prognostik paling signifikan adalah tepi operasi positif sel kanker dan penyebaran ekstrasapsuler.<sup>2,7</sup>

Penelitian retrospektif pada kasus *Locally advanced SCCHN* menunjukkan bahwa adjuvan radiasi secara signifikan mengurangi angka rekurensi. Kontrol lokal pemberian

adjuvan radiasi cukup baik, namun angka metastasis jauh mendekati sepertiga dari pasien dengan faktor risiko buruk. Pada kondisi seperti ini perlu dikombinasi dengan kemoterapi sebagai radiosensitizer. Penggunaan cisplatin mingguan plus radioterapi meningkatkan *overall survival* (OS) dan *disease free survival* (DFS) dibanding radiasi saja, 5-year *overall survival* 36% : 13%. Bukti lain menunjukkan bahwa kemoterapi adjuvan dengan regimen *cisplatin-base* meningkatkan kontrol lokal, DFS dan OS (gambar 3).

RT only.		
5 yr PFS	29%	$p < 0.001$
5 yr DFS	46%	$p < 0.001$
5 yr OS	37%	$p < 0.001$
Closed early at first interim analysis (N=193)		

Gambar 3. Perbandingan respons terapi radiasi saja dan kemoreadiasi plus adjuvan kemoterapi.<sup>1</sup>

Tabel 3. Regimen, dosis, cara pemberian kemoterapi adjuvan.<sup>6</sup>

Nasopharynx Cancer	
Chemoradiation Followed by Adjuvant Chemotherapy	
Cisplatin + radiotherapy, followed by cisplatin and 5-FU <sup>13,11</sup>	<p>Cycles 1-3</p> <p>Day 1: Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> IV in concurrence with radiotherapy. Repeat cycle every 3 weeks, followed by</p> <p>Cycles 4-6</p> <p>Days 1-4: Cisplatin 80mg/m<sup>2</sup>/day + 5-FU 1,000mg/m<sup>2</sup>/day !/ (by 96-hr infusion). Repeat cycle every 4 weeks for 3 cycles.</p>

Tabel 4. Regimen kemoterapi pada SCCHN berdasarkan indikasi.<sup>7</sup>

Primary Site	Regimen	References
Organ preservation, larynx (resectable stage III and IV disease, excluding T1 disease)	XRT 70 Gy + high-dose cisplatin	(18,19)
Organ preservation, hypopharynx (resectable stage III and IV disease, excluding T1 disease)	Cisplatin (100 mg/m <sup>2</sup> ) + 5-FU (1,000 mg/m <sup>2</sup> /d x 4) x 3 cycles followed by XRT 70 Gy	(21,23)
Oropharynx, resectable T3-T4 or N2-N3	XRT 70 Gy + cisplatin or carboplatin (70 mg/m <sup>2</sup> /d x 4) + 5-FU (600 mg/m <sup>2</sup> /d x 4) x 3 cycles	(29-31)
Nasopharynx, stages IIB, III, IVA, IVB	XRT 70 Gy + high-dose cisplatin, adjuvant cisplatin (80 mg/m <sup>2</sup> ) + 5-FU (1,000 mg/m <sup>2</sup> /d x 4) x 3 cycles	(59)
Unresectable, all sites	XRT 70 Gy + high-dose cisplatin	(76)
Postoperative adjuvant high-risk factors: extracapsular spread or margin positive	XRT 70 Gy + high-dose cisplatin	(84-88)
Contraindications to systemic chemotherapy, stage III or IV disease	Cetuximab (400 mg/m <sup>2</sup> ) followed by XRT 70 Gy + cetuximab (250 mg/m <sup>2</sup> /week)	(10,89)

High-dose cisplatin = 100 mg/m<sup>2</sup> days 1, 22, and 43. XRT = external beam radiation therapy.

#### 1.4 Sekuensial

Terapi skuensial adalah cara pemberian kombinasi kemoterapi neoadjuvan dilanjutkan dengan konkuren kemoradiasi. Kedua kombinasi ini mempunyai keuntungan dan kerugian. Sebagai contoh penggunaan kemoterapi neoadjuvan klasik pada lokoregional dan metastasis jauh. Pada metastasis jauh tujuannya adalah untuk eradikasi mikrometastasis, sedangkan pada lokoregional untuk mengurangi massa tumor sebelum mulai radiasi. Toksisitasnya tidak terlalu tampak, tetapi perlu waktu panjang untuk terapi. Di lain pihak, kemoradiasi meningkatkan intensitas dosis lokoregional untuk kontrol lokoregional. Cara ini merupakan cara terapi sistemik yang tidak efektif bila dikaitkan dengan peningkatan toksisitas lokal dan sistemik yang signifikan.<sup>2</sup>

Data penelitian menunjukkan bahwa terapi sekuensial dapat dilakukan dan aktif. Trial klinik fase III dilakukan pada *unresectable locally advanced SCCHN*. Penelitian ini membandingkan pasien yang mendapat neoadjuvan cisplatin + 5FU (PF) atau cisplatin + 5FU + docetaxel (DPF) dilanjutkan dengan kemoradiasi dan radiasi saja. Berdasarkan efikasi neoadjuvan kemoterapi plus radiasi lebih superior dibanding radiasi saja. Respons komplet lebih baik pada terapi sekuensial dibanding radiasi saja yaitu 64% : 20%.<sup>2,5</sup>

## 2. Prosedur Kemoterapi

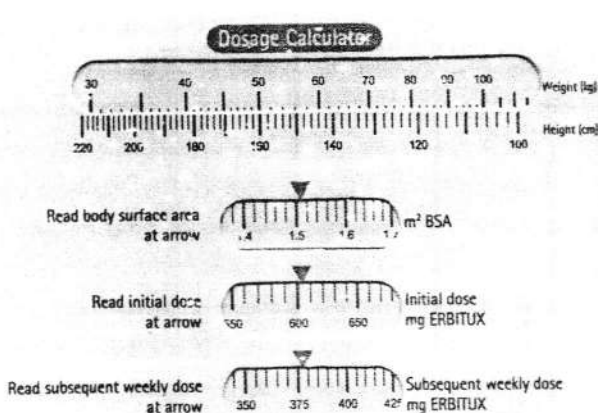
Sebelum melakukan kemoterapi ditentukan dulu indikasi, tujuan dan syarat-syaratnya. Tujuan kemoterapi ada 3 macam yaitu pertama, kuratif artinya menyembuhkan, tumor hilang dan tidak terjadi rekurensi. Ke dua, pengontrol kanker agar tidak tumbuh dan menyebar lagi.

Ke tiga, Paliatif artinya mengurangi gejala dan mempertahankan kualitas hidup yang baik. Secara umum syarat kemoterapi kuratif antara lain skala karnofsky lebih dari 60, fungsi organ vital baik dan laboratorium normal. Regimen standar untuk SCCHN adalah *cisplatin-base*. Langkah selanjutnya menentukan dosis.

Cara penghitungan dosis cisplatin menggunakan rumus :

$$\text{Catatan : BSA} = \sqrt{\frac{\text{BB (Kg)} \times \text{TB (Cm)}}{3600}}$$

Keterangan : BSA . *body square area*, BB : berat badan, TB : *tinggi badan*  
 ESA ditentukan dengan *dosage calculator*



Gambar 4. Dosage calculator

Cara penghitungan dosis karboplatin adalah sebagai berikut, langkah pertama menghitung klirens kreatinin (*GFR/Glomerular Filtration Rate*) dengan formula Cockcroft-Gault : <sup>7</sup>

Laki-laki GFR :  $(140 - \text{usia}) \times \text{BB}$

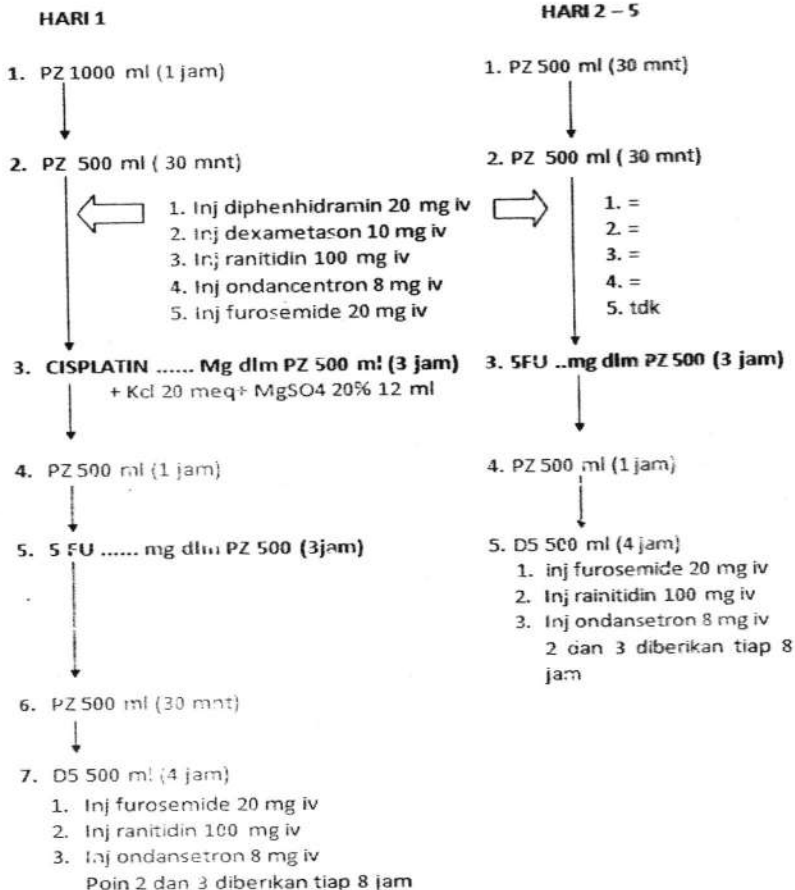
$72 \times \text{Pcr}^*$        $^*\text{Pcr}$  : kreatinin serum (mg/dL)

Pada wanita GFR laki-laki  $\times 0,85$ . Langkah kedua menghitung dosis karboplatin  
 Dosis total :  $\text{Target AUC}^* \times (\text{GFR} + 25)$  \*nilai target AUC (*Area Under Curve*) = 5 –  
 7,5. Dasar pemilihan cisplatin atau karboplatin adalah kliren kreatinin, bila lebih dari 80  
 dipilih cispaltin, bila kurang dari 80 dipilih karboplatin.

Berikut ini protokol kemoterapi pada karsinoma nasofaring (KNF) dan bisa menjadi  
 acuan pada SCCHN pada umumnya. (sumber PPK/CP Dept/SMF THT-KL FK UNAIR –  
 RSUD Dr. Soetomo Surabaya, 2017).<sup>9, 10</sup>



### Regimen Cisplatin + 5FU



**Catatan :**

- Dosis Cisplatin : 60 - 100 mg/m<sup>2</sup>
- Dosis FU : 750 - 1000 mg/m<sup>2</sup>

### Regimen Karboplatin + 5FU

#### HARI 1

1. PZ 500 ml (1 jam)
- ↓
2. PZ 500 ml (30 mnt)
- ↓
1. Inj diphenhidramin 20 mg iv
  2. Inj dexametason 10 mg iv
  3. Inj ranitidin 100 mg iv
  4. Inj ondancetron 8 mg iv
  5. Inj furosemide 20 mg iv

1. Inj diphenhidramin 20 mg iv
  2. Inj dexametason 10 mg iv
  3. Inj ranitidin 100 mg iv
  4. Inj ondancetron 8 mg iv
  5. Inj furosemide 20 mg iv
- ↓
3. KARBOPLATIN ..Mg dlm PZ 500 ml (3jam)  
+ Kcl 20 meq+ MgSO4 20% 12 ml
- ↓
4. PZ 500 ml (1 jam)
- ↓
5. 5 FU ..... mg dlm PZ 500 (3jam)
- ↓
6. PZ 500 ml (30 mnt)
- ↓
7. D5 500 ml (4 jam)
- ↓
4. Inj furosemide 20 mg iv
  5. Inj ranitidin 100 mg iv
  5. Inj ondansetron 8 mg iv

Poin 2 dan 3 diberikan tiap 8 jam

#### HARI 2 - 5

1. PZ 500 ml (30 mnt)
- ↓
2. PZ 500 ml (30 mnt)
- ↓
1. Inj diphenhidramin 20 mg iv
  2. Inj dexametason 10 mg iv
  3. Inj ranitidin 100 mg iv
  4. Inj ondancetron 8 mg iv
  5. Inj furosemide 20 mg iv

1. =
  2. =
  3. =
  4. =
  5. tdk
- ↓
3. SFU ..mg dlm PZ 500 (3 jam)
- ↓
4. PZ 500 ml (1 jam)
- ↓
5. D5 500 ml (4 jam).
1. Inj furosemide 20 mg iv
  4. Inj ranitidin 100 mg iv
  5. Inj ondansetron 8 mg iv

2 dan 3 diberikan tiap 8 jam

**Regimen Cisplatin + Paclitaxel**

PZ 1000 ml (1 jam)



PZ 500 ml (30 mnt)



Inj. Dexamethason 10 mg (IV)  
Inj. Ranitidin 100 mg (IV)  
Inj. Ondansetron 8 mg (IV)  
Inj. Diphenhidramin 20 mg (IV)  
Inj. Furosemid 20 mg (IV)

**Paclitaxel .... mg dalam PZ 500 ml (3 jam)**



PZ 500 ml (1 jam)



**Cisplatin ... mg dalam PZ 500 ml + KCl 20 meq  
+ MgSO<sub>4</sub> 20% 12 ml (3 jam)**



PZ 500 ml (30 mnt)



D5% 500 ml maintenance

1. Inj. Furosemid 20 mg (IV)
  2. Inj. Ranitidin 50 mg (IV)
  3. Inj. Ondansetron 8 mg (IV)
- Poin 2 dan 3 diberikan tiap 8 jam

**Catatan :**

- Dosis Cisplatin : 60-100 mg/m<sup>2</sup>
- Dosis Paclitaxel : 175 mg/m<sup>2</sup>

### Regimen Karboplatin + Paclitaxel

PZ 500 ml (30 mnt)



PZ 500 ml (30 mnt)



Inj. Dexamethason 10 mg (IV)  
Inj. Ranitidin 100 mg (IV)  
Inj. Ondansetron 8 mg (IV)  
Inj. Diphenhidramin 20 mg (IV)

**Paclitaxel .... mg dalam PZ 500 ml (3 jam)**



PZ 500 ml (30 mnt)



**Carboplatin ... mg dalam PZ 500 ml (3 jam)**



PZ 500 ml (30 mnt)



D5% 500 ml maintenance

1. Inj. Furosemid 20 mg (iV)
  2. Inj. Ranitidin 50 mg (IV)
  3. Inj. Ondansetron 8 mg (IV)
- Poin 2 dan 3 diberikan tiap 8 jam

Catatan :

- Dosis Paclitaxel : 175 mg/m<sup>2</sup>
- Dosis Carboplatin : rumus tersendiri

### Regimen Cisplatin + 5FU + Cetuximab

PZ 1500 ml (dalam 90 menit)



PZ 500 ml (dalam 30 menit)



Inj. Dexamethason 10 mg (IV)  
Inj. Ranitidin 20 mg (IV)  
Inj. Ondansetron 8 mg (IV)  
Inj. Diphenhidramin 20 mg (IV)  
Inj. Furosemid 20 mg (IV)

Cetuximab ... mg (dalam 1 jam)



Paclitaxel .... mg dalam PZ 500 ml (dalam 3 jam)



PZ 500 ml (dalam 30 menit)



Cisplatin ... mg dalam (PZ 500 ml + KCl 20 meq + MgSO<sub>4</sub> 20% 12 ml)  
(dalam 3 jam)



PZ 500 ml  
(dalam 30 menit)



D5% 500 ml maintenance

1. Inj. Furosemid 20 mg (IV)
  2. Inj. Ranitidin 50 mg (IV)
  3. Inj. Ondansetron 8 mg (IV)
- Poin 2 dan 3 diberikan tiap 8 jam

Catatan :

Dosis Cisplatin : 60-100 mg/m<sup>2</sup>

Dosis Paclitaxel : 175 mg/m<sup>2</sup>

Dosis Cetuximab : inisial 400 mg/m<sup>2</sup> dilanjutkan 250 mg/m<sup>2</sup> tiap minggu

### 3. Penilaian Hasil Kemoterapi

Setelah diberikan kemoterapi, maka dilakukan evaluasi berupa respons terhadap terapi dan respons ini dinilai 3 – 4 minggu setelah terapi. Penilaian respons dilihat dari dua aspek, yaitu *survival rate* dan *respons rate*. Pengertian *survival rate* atau angka ketahanan hidup adalah periode dari saat ditentukannya terbebas dari kanker setelah akhir terapi sampai ditemukannya rekurensi. *Respons rate* atau hilangnya kanker, aspek yang dinilai meliputi pengecilan kelenjar getah bening leher dan pengecilan tumor primer di nasofaring. Penilaian respons terapi dilakukan berdasarkan kriteria WHO (*world health organization*) yaitu, respons lengkap bila tumor menghilang 100%, respons sebagian bila tumor mengecil 50% sampai dengan kurang 100%, tidak ada respons bila tumor mengecil kurang dari 50% atau tetap dan progresif bila tumor makin besar atau timbul lesi baru. Respons lengkap termasuk respons tinggi, sedangkan respons sebagian, tidak ada respons dan progresif termasuk respons rendah.<sup>11</sup>

### 4. Monitor Efek Samping Obat

Obat kemoterapi tidak hanya menyerang sel tumor tapi juga sel normal yang membelah secara cepat, seperti sel rambut, sumsum tulang dan sel saluran cerna. Pada sel rambut mengakibatkan rambut rontok. Pada sumsum tulang mengakibatkan mudah terjadi perdarahan dan infeksi. Pada saluran cerna timbul mual muntah, anoreksia dan ulserasi saluran cerna. Jaringan sel rambut, sumsum tulang dan saluran cerna termasuk jaringan tubuh normal yang cepat berproliferasi sehingga mudah terkena efek sitostatika. Sel kanker menjalani siklus lebih lama dari sel normal, sehingga lebih lama dipengaruhi oleh obat sitostatika dan sel normal lebih cepat pulih dari pada sel kanker. Efek samping obat dapat terjadi secara cepat (1 – 24 jam) misalnya fibrin, hipertermia, reaksi alergi, ekstrasvasasi, mual dan muntah. Terjadi secara lambat (24 jam - 2 bulan) misalnya toksis pada paru, jantung, ginjal, hepar dan saraf. Contoh evaluasi efek samping obat kemoterapi pada SCCN dengan regimen cisplatin, 5FU dan doxetacel.<sup>5</sup>



Tabel 5. Efek Samping Kemoterapi Grade 3 dan 4 Pada Hematologi dan Non Hematologi.<sup>5</sup>

Event	PF (N=179) no. of patients (%)	TPF (N=173) no. of patients (%)
<b>Hematologic†</b>		
Neutropenia	94 (52.5)	133 (76.9)
Anemia	23 (12.8)	16 (9.2)
Thrombocytopenia	32 (17.9)	9 (5.2)
Leukopenia	41 (22.9)	72 (41.6)
<b>Nonhematologic‡</b>		
Alopecia	0	20 (11.6)
Nausea	12 (5.7)	1 (0.6)
Stomatitis	20 (11.2)	8 (4.6)
Lethargy	3 (1.7)	5 (2.9)
Diarrhea	6 (3.4)	5 (2.9)
Vomiting	8 (4.5)	1 (0.6)
Neurotoxicity	1 (0.6)	1 (0.6)
Anorexia	6 (3.4)	1 (0.6)
Infection	11 (6.1)	12 (6.9)
Febrile neutropenia	5 (2.8)	9 (5.2)
Weight loss	1 (0.6)	0
Local toxic effect	1 (0.6)	1 (0.6)
Constipation	1 (0.6)	0
Hearing loss	5 (2.8)	0
Esophagitis, dysphagia, or odynophagia	0	1 (0.6)
Gastrointestinal pain	1 (0.6)	0

\* PF denotes cisplatin-fluorouracil, and TPF docetaxel-cisplatin-fluorouracil.

† Hematologic toxic effects are listed regardless of whether there was a relationship with a study drug.

### Ringkasan

Mayoritas tipe histopatologi kanker KL adalah karsinoma sel skumosa (*squamous cell carcinoma of the head and neck/SCCHN*). Terapi pada stadium dini adalah dengan modalitas tunggal radiasi atau surgikal dengan hasil yang sepadan. Terapi stadium lanjut dengan multi modalitas yaitu surgikal atau radiasi ditambah kemoterapi. Tujuan terapi multimodalitas adalah untuk meningkatkan angka kesembuhan, kontrol locoregional, maupun memperoleh preservasi organ.

Terdapat berbagai cara pemberian dan jenis obat kemoterapi yang digunakan pada kanker KL agar hasil terapi dapat optimal. Kemoterapi neoadjuvan, konkuren dan adjuvan. Kemoterapi lini pertama untuk SCCHN adalah *platinum-base* yang terdiri dari cisplatin atau karboplatin. Setelah diberikan kemoterapi, maka dilakukan evaluasi berupa respons terhadap terapi dan respons ini dinilai 3 – 4 minggu setelah terapi. Penilaian respons dilihat dari dua aspek, yaitu *survival rate* dan *respons rate*. Guna keamanan pasien monitor efek samping obat sangat penting untuk mendeteksi adanya efek yang cepat ataupun lambat akibat pemberian kemoterapi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ali M, Sendur N, Aksoy S. Current Systemic Therapy Options for Head and Neck Cancers. 2015;17-32.
2. Preetesh Jain, Prabhash Kumar, Vasanth Raghuvir Pai, Purvish Mahendra Parikh  
Department of Medical Oncology, Tata Memorial Hospital, Dr. E. Borges Road, Parel,  
Mumbai - 400 012 I, Correspondence. Neoadjuvant chemotherapy in head and neck  
cancer. Rev Med Liege. 2010;65:15-7.
3. Hitt R. Induction chemotherapy in head and neck cancer. Ann Oncol. 2006;17:42-4.
4. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, Loreggian L, Gava A, Mione CA, et al.  
Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-  
year follow-up. J Natl Cancer Inst. 2004;96:1714-7.
5. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al.  
Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. N Engl  
J Med. 2007;357:1695-704.
6. Cddp C. HEAD AND NECK CANCERS TREATMENT REGIMENS ( Part 1 of 2 )  
Squamous Cell Cancers Primary Systemic Therapy + Concurrent Radiotherapy  
Chemoradiation Followed by Adjuvant Chemotherapy HEAD AND NECK  
CANCERS TREATMENT REGIMENS ( Part 2 of 2 ). :100-1.
7. ASWCS Cisplatin Protocol. 2014.
8. Pignon J, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck  
cancer ( MACH-NC ): An update on 93 randomised trials and 17 , 346 patients.  
Radiother Oncol [Internet]. 2009;92:4-14. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.014>
9. PPK KNF RSUD Dr. Soetomo Surabaya 2017.
10. Clinicaí N, Guidelines P, Guidelines N. Head and Neck Cancers. 2016;
11. Asroel HA. Penatalaksanaan radioterapi pada karsinoma nasofaring. digitized by USU  
digital library I. Seminar. 2002;1-7.